

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD LYON 1

U. E. R. MÉDECINE LYON-NORD

Année 1976 - N° 74

L'AUGMENTATION DU TAUX D'HAPTOGLOBINE CIRCULANTE
CHEZ LES SUJETS PORTEURS
DE GLIOMES CEREBRAUX
A PROPOS DE 31 CAS

THÈSE
présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON 1

et soutenue publiquement le 2 mars 1976

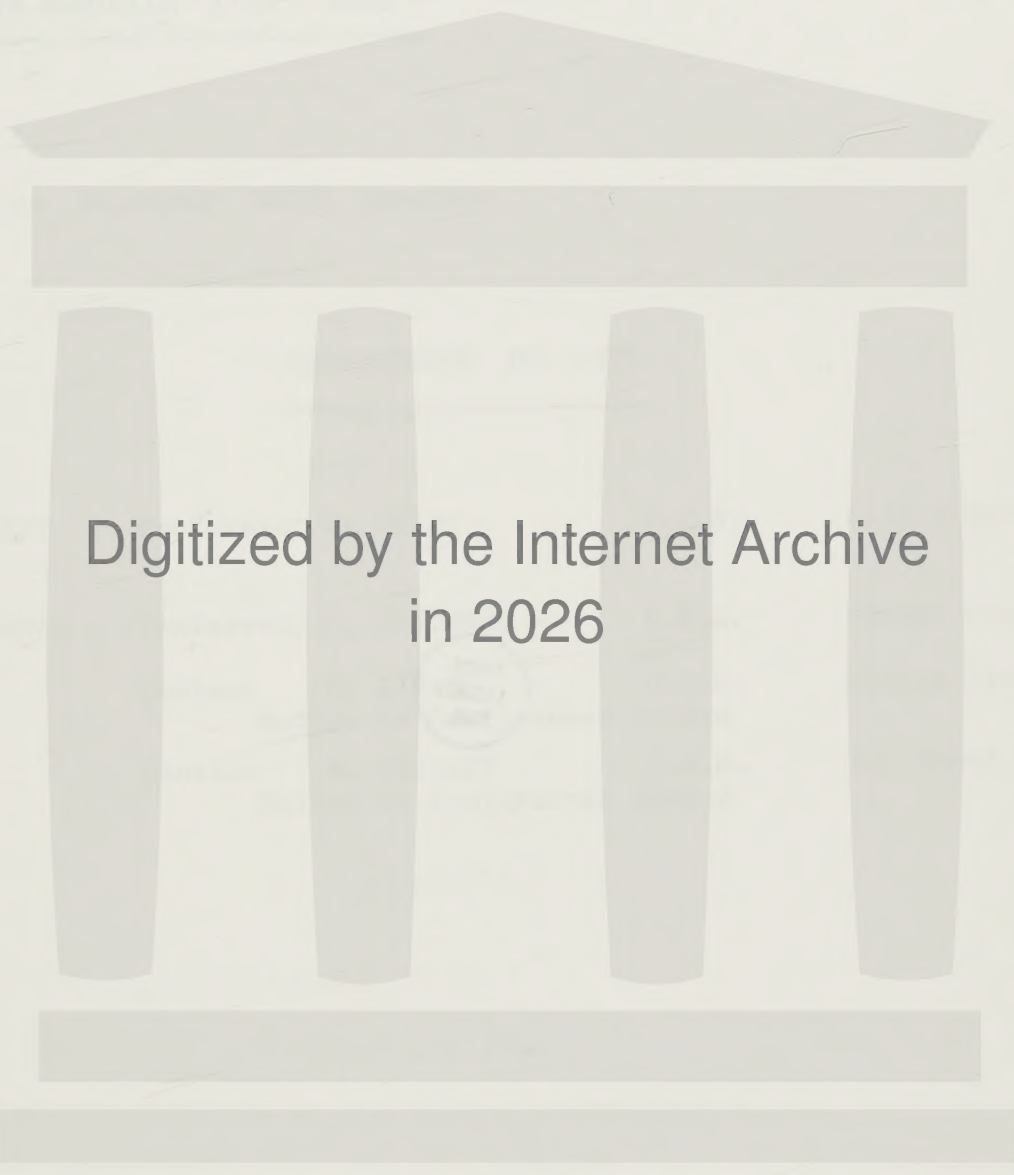
pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MEDECINE

par

NOVEL Maurice

né le 26 août 1947

à SAINT-JULIEN-EN-GENEVOIS - Haute-Savoie



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553602_0023



UNIVERSITE CLAUDE - BERNARD LYON I
=====

UNITE MEDICALE LYON - NORD -
=====

THESE de Monsieur NOVEL Maurice

COMPOSITION DU JURY

PRESIDENT :	Professeur M. DEVIC	U.E.R.	Alexis Carrel
ASSESSEURS :	Professeur R. CREYSSEL	U.E.R.	Grange Blanche
	Docteur G. AIMARD	U.E.R.	Alexis Carrel
	Maître de Conférences Agrégé		
	Docteur M. TRILLET	U.E.R.	Sud Ouest
	Maître de Conférences Agrégé		

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD LYON 1

U. E. R. MÉDECINE LYON-NORD

Année 1976 - N°

L'AUGMENTATION DU TAUX D'HAPTOGLOBINE CIRCULANTE
CHEZ LES SUJETS PORTEURS
DE GLIOMES CEREBRAUX
A PROPOS DE 31 CAS

THÈSE
présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON 1

et soutenue publiquement le 2 mars 1976

pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MEDECINE

par

NOVEL Maurice

né le 26 août 1947

à SAINT-JULIEN-EN-GENEVOIS - Haute-Savoie

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I -
UNITE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

MEDECINE LYON-NORD

8, Avenue Rockefeller 69373
LYON CEDEX 2

TABLEAU DU PERSONNEL DE L'UNIVERSITE

Président de l'Université : Professeur D.GERMAIN
Premier Vice Président : Professeur ELBAZ
Deuxième Vice Président : ...
Troisième Vice Président : ...

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE Grange Blanche : Directeur : Docteur SALLE - Maître de Confé-
rences Agrégé -
Alexis Carrel : Directeur : Professeur C. GIROD
Sud Ouest : Directeur : Professeur J.ROBERT
Lyon - Nord : Directeur : Professeur J.P. GARIN
Directeur Honoraire : Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : Professeur J.C. CZYBA

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur : Docteur A. MORGON - Maître de Confé-
rences Agrégé -

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : Professeur M. ODDOUX

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :
Président du Conseil de l'U.E.R. : Professeur R.GUILLET
Directeur : M. MILLON A.

MATHEMATIQUES : Directeur : Professeur BUCHWALTER

PHYSIQUE : Directeur : Professeur R. UZAN

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur : Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : Professeur J. BRUN

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : M.FONTANGES R. - Maître de Conférences
Agrégé -

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N°1 : Directeur : Professeur POUYET B.

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N°2 : Directeur J. GALLET - Directeur
E.N.S.A.M.

OBSERVATOIRE : Directeur : Professeur BIGAY J.H.

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : Professeur A. SARAZIN

MECANIQUE : Directeur : Professeur J. MATHIEU

A MES PARENTS,
A JACQUELINE,
A MON FRERE,
A MES BEAUX - PARENTS,
A TOUTE MA FAMILLE,
A MES AMIS

En témoignage de mon infinie reconnaissance
pour le soutien qu'ils m'ont apporté,
et de toute mon affection.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le PROFESSEUR M. DEVIC

Nous avons été son élève et gardons un souvenir fidèle et ému de l'année passée à ses côtés. Nous avons profité de son enseignement et avons pu apprécier outre l'immensité de ses connaissances, sa courtoisie et sa gentillesse.

Il nous a fait le grand honneur de s'intéresser à notre travail et d'accepter la Présidence de notre Jury de Thèse.

Nous le prions de bien vouloir trouver ici l'expression de notre profond respect et le témoignage de notre plus haute reconnaissance.

A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur R. CREYSSEL,

par ses conseils il a su nous aider à réaliser ce travail dans sa partie biologique.

Il a bien voulu accepter de nous juger, qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Docteur G. AIMARD,

Maître de Conférences Agrégé

par la rigueur et la grande clarté de son enseignement, il a su nous apprendre l'amour du travail bien fait et l'esprit de critique qui doit s'y rattacher.

Il a bien voulu accepter de nous juger ; nous lui adressons tous nos remerciements et nous l'assurons de notre dévouée et respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Docteur M. TRILLET

Maître de Conférences Agrégé

nous le remercions de l'intérêt qu'il a bien voulu porter à cette thèse.

Il a bien voulu accepter de nous juger, puisse-t'il n'être pas trop déçu par ce travail .

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR TROUILLAS

il nous a inspiré le sujet de cette Thèse.

Il a su par son esprit inventif et l'étendue de ses connaissances nous faire découvrir et aimer la Neurologie.

Avec sa gentillesse, il nous a guidé et conseillé qu'il trouve ici le témoignage sincère de toute notre amitié et de toute notre reconnaissance.

A NOS MAITRES D'EXTERNAT ET DE STAGE INTERNE

Monsieur le Docteur NAUSSAC

Monsieur le Professeur KALB

Monsieur le Professeur JAUBERT DE BEAUJEU

Monsieur le Docteur MASSOT

Monsieur le Docteur MELEY

Monsieur le Docteur VIGNON

Monsieur le Professeur DUMONT

Monsieur le Docteur F. MAGNIN

Monsieur le Docteur P. FORESTIER

Monsieur le Professeur Agrégé G. BOUSQUET

Monsieur le Docteur M. CIBERT

A tous ceux et à toutes celles sans lesquels
ce travail eût été impossible, qu'ils trouvent
ici mes remerciements les plus sincères et
l'expression de ma plus profonde reconnaissance.

INTRODUCTION

=====

Cette étude a été réalisée sur 31 cas de malades porteurs de tumeur cérébrale de nature gliale, et ayant été hospitalisés dans le Service de Monsieur le Professeur M. DEVIC à l'Hopital Neurologique de Lyon entre 1971 et 1974.

Le taux de l'Haptoglobine (Hp) circulante a fait l'objet de nombreuses études dans des états néoplasiques divers. Mais il n'avait jamais été étudié chez les porteurs de gliomes cérébraux.

Le but de cette thèse est de rechercher quels renseignements peut fournir le dosage de cette glycoprotéine sérique chez ces malades.

Après un rappel biologique sur les propriétés, le métabolisme et le rôle biologique de l'Hp, nous verrons par l'étude de la littérature les relations qui existent entre le taux d'Hp circulante et les états inflammatoires et cancéreux. Enfin, nous terminerons par l'étude de nos observations et les conclusions qui en découlent.

PREMIERE PARTIE

=====

RAPPEL BIOLOGIQUE

=====

1°/ Propriétés physiques et chimiques de l'Haptoglobine.

L'Haptoglobine est une alpha - 2 - globuline dont les caractéristiques physiques sont :

- . Poids moléculaire = 85 000
- . Point isoélectrique = 4,2
- . Coefficient de sédimentation = 4,1 S

Sa molécule contient 20 % de glucides avec 5 % d'acide sialique.

2°/ Polymorphisme moléculaire des Haptoglobines.

Chez certains sujets, l'Hp isolée à partir du plasma apparaît hétérogène soit à l'ultracentrifugation, soit surtout à l'électrophorèse en gel d'amidon qui permet d'obtenir jusqu'à 10 bandes différentes.

Suivant l'image observée, on distingue 3 groupes sériques dont le déterminisme génétique a été démontré.

Ces 3 phénotypes sont :

- | | |
|--|----------|
| . type Hp 1 - 1 | f = 15 % |
| . type Hp 2 - 1 dont la fréquence est | f = 47 % |
| . type Hp 2 - 2 | f = 37 % |

pour une population de race blanche. (16)

Tous les constituants protéiques de ces deux derniers phénotypes ont le même point isoélectrique. Ils ne sont séparés à l'électrophorèse en gel d'amidon qu'à cause d'une différence de masse et de forme. (35)

Ces faits ont soulevé le problème de l'existence de formes polymères de l'Hp.

- JAYLE et CLOAREC (20) ont séparé et déterminé les constantes de sédimentation des trois premières bandes d'Hp. Les résultats sont en faveur respectivement d'un monomère, d'un dimère et d'un trimère. Cependant leur méthode de calcul n'est pas valable pour des molécules de formes différentes.

- MORETTI et CHEFTEL (35) ont montré que les poids moléculaires de ces protéines ne sont pas des multiples entiers de celui de Hp 1 - 1.

De fait, ce problème n'est pas encore résolu.

3°/ Structure des Hp humaines.

En 1962, CONNELL, DIXON et SMITHIES ont séparé la molécule d'Hp 1 - 1 en trois fractions polypeptidiques :

- . une série de chaînes bêta, de migration très lente à l'électrophorèse en gel d'amidon.

- . et deux types de chaînes alpha - 1, de migration plus rapide dénommées respectivement Hp 1 - S alpha

Hp 1 - F alpha

- a - Les deux chaînes alpha 1 sont formées par deux peptides N et C réunis par un peptide central contenant :

- . pour Hp 1 - F alpha de la lysine

- . pour Hp 1 - S alpha de l'acide aspartique ou glutamique.

Les deux chaînes alpha 1 ne diffèrent donc que par un seul amino-acide.

Elles ont un poids moléculaire d'environ 8 700 chacune. Chaque molécule d'Hp 1 - 1 contient deux chaînes alpha 1. Ces deux chaînes alpha 1 seraient unies entre elles par un ou deux ponts disulfure.

- b - Chaque molécule d'Hp 1 - 1 contient deux chaînes bêta. Elles seraient unies entre elles par un pont disulfure. Leur poids moléculaire est de 40 000 pour chacune (Cheftel - 9).

Elles sont de nature glycopeptidique. La fraction polysaccharidique liée aux chaînes bêta contient probablement 7 unités oligo-saccharidiques.

CHEFTEL et CLOAREC - (20)

L'unité oligo-saccharidique a une structure branchée. Elle est formée d'un tronc commun et de deux branches ramifiées comportant en bout de chaîne, l'acide sialique.

Le mode d'union de la fraction polysaccharidique à la chaîne peptidique n'est pas connu.

- c - Dans les types Hp 2 - 1 et Hp 2 - 2, un troisième type de chaîne peptidique a été mis en évidence ; c'est la chaîne Hp - alpha 2. Son poids moléculaire est voisin de 17 000, soit double de celui des chaînes alpha 1.

Il contient les peptides des chaînes alpha 1, ainsi qu'un peptide supplémentaire qu'on ne retrouve pas dans les chaînes précédentes.

L'étude génétique permettra de rendre compte de sa biogénèse.

4°/ Génétique des Hp humaines.

En 1962, CONNELL et SMITHIES ont prouvé l'existence de trois gènes alléliques déterminant la biogénèse des chaînes alpha des Hp :

hp 1 F hp 1 S et hp 2

Ces trois gènes tiennent respectivement sous leur dépendance la biogénèse des chaînes.

Hp 1 alpha F Hp 1 alpha S et Hp alpha 2

Le gène hp 2 résulterait de la duplication partielle de deux gènes hp 1

Cela conduit à l'existence probable de 5 allèles autosomaux

hp 1 F hp 1 S hp 2 FF hp 2 SS hp 2 FS

Le groupe de SMITHIES par des études statistiques à large échelle a d'ailleurs prouvé l'existence de 15 phénotypes :

- . Hp 1 - 1 étant subdivisé en trois phénotypes
- . Hp 2 - 2 et Hp 2 - 1 respectivement en six phénotypes.

Il pourrait même y avoir des tripliques de gènes donnant naissance à des phénotypes atypiques d'Hp. Enfin, SHIM et BEARN (20) ont isolé une sub-unité de Hp 1 - 1 qui possède une activité antigénique. Ils ont de plus démontré que Hp 2 - 2 et Hp 2 - 1 possèdent des déterminants antigéniques supplémentaires de ceux de Hp 1 - 1.

5°/ Combinaison des Hp avec l'hémoglobine.

- a - L'Hp 1 - 1 est capable de fixer l'hémoglobine de façon équimoléculaire selon la réaction :

Hp (1 - 1) + HbHp 1 - 1 - Hb

La quantité d'Hp qui se fixe sur 1 mg d'Hb est identique dans les cas des différents phénotypes d'Hp humaine. Il est de 1,3 mg ($\pm$ 0,1 mg).

Ce sont les chaînes bêta de l'haptoglobine qui sont les sites de combinaison avec l'hémoglobine.

- b - L'activité peroxydasique de l'hémoglobine est augmentée par sa combinaison avec l'haptoglobine.

Cette activité peroxydasique est identique pour les complexes $Hb - Hp\ 2 - 2$ et $Hb - Hp\ 2 - 1$. Alors qu'elle est plus élevée pour les complexes $Hb - Hp\ (1 - 1)$. (15)

Cette complexion de l'hémoglobine avec l'Hp révèle une différence de comportement peroxydasique des chaînes alpha et bêta de l'Hb qui n'apparaît pas quand ces chaînes sont libres. (2)

L'unité réactive de l'Hb dans la formation des complexes serait la sub-unité Hb alpha bêta.

Les altérations des environnements des moitiés hème induites par la complexion d'Hb avec Hp, et qui sous-tendent l'activation de l'activité peroxydasique sont similaires.

Il n'y aurait pas d'interaction hème - hème dans ces complexes. (27)

6°/ Métabolisme des Hp.

- a - Biosynthèse

La majeure partie des protéines plasmatiques, sauf les gamma-globulines sont synthétisées par le foie. La vitesse de synthèse semble liée à la vitesse de division cellulaire.

Le rôle du foie dans la synthèse de l'Hp a été prouvé par diverses expériences, en particulier les expériences de perfusion de foie, isolé et l'incorporation d'acides-amino marqués au C^{14} ou à H^3 . (20)

LE FOIE EST SANS DOUTE LE SEUL LIEN DE LA BIOGENESE DE L'HP CHEZ LE SUJET NORMAL.

Cela explique que, chez les hépatiques, le taux de l'albumine sérique diminue parallèlement à celui de l'Hp et de l'oroso-mucoïde. Le site de cette synthèse est l'hépatocyte. (30)

SARCIONE a montré le mécanisme de biosynthèse hépatique des glycoprotéines plasmatiques. La chaîne protéique serait d'abord synthétisée en totalité par les ribosomes. Les oligosaccharides se branchent sur elle par des liaisons covalentes dans les membranes du réticulum endoplasmique.

Divers facteurs, outre l'inflammation, peuvent influencer la biogénèse de l'Hp - des facteurs hormonaux, en particulier -

- . la Parathormone qui augmente le taux des glycoprotéines sériques et urinaires ,
- . les androgènes qui augmentent le taux de l'Hp plasmatique,
- . les oestrogènes qui ont un effet inverse,
- . la corticostérone dont le rôle dans l'augmentation de la biogénèse de l'Hp a été mis récemment en évidence, (JAYLE - MORETTI)
- . enfin, la thyroxine qui diminue fortement la demi-vie de l'Hp plasmatique.

- b - Catabolisme

L'haptoglobine est une protéine à renouvellement rapide. L'expérience d'injection de Hp marquée chez l'homme, le lapin et le rat a montré les faits suivants (20) :

- . la radio-activité est liée à deux sortes de protéines plasmatiques
- l'une qui représente 25 % de l'ensemble correspond à l'Hp native
- l'autre correspond à l'Hp en cours de catabolisme ayant perdu le pouvoir de se combiner avec l'Hb.

- . ces deux fractions ont la même demi-vie
- . le lieu du catabolisme n'est pas connu. Si des études l'ont situé dans les cellules de Kuppfer (13), d'autres ont prouvé que le foie n'est pas le siège du catabolisme de l'Hp, ni celui du catabolisme des complexes Hb - Hp (30).

Cependant, on peut penser que le catabolisme doit se produire sinon dans les espaces intra-vasculaires, du moins dans un lieu très voisin qui lui est étroitement lié par des échanges rapides et faciles.

- . l'équilibre par diffusion entre les espaces intra et extra-vasculaires se fait en moins de 18 heures.

. résultats des mesures chez l'homme (20)

- demi-vie apparente de l'Hp = 4,5 jours
- taux de catabolisme apparent (fraction du pool total catabolisé par jour, par kilo) = 15 %
- taux de catabolisme absolu (quantité d'Hp catabolisée par jour, par kilo) = 90 mg / jour / kg

7°/ Rôle biologique des haptoglobines.

- a - Rôle dans le métabolisme de l'hémoglobine

Les Hp sont sans doute impliquées dans le métabolisme de l'hémoglobine provenant de la lyse des érythrocytes, comme le montre la disparition de l'Hp circulante dans les états hémolytiques. (20)

LAURELL et NYMAN ont réalisé chez l'homme une expérience qui confirme la disparition de l'Hp après administration intra-veineuse d'hémoglobine. Toutefois, la synthèse de l'Hp n'est pas stimulée par ce processus. Elle reste au contraire à un niveau très faible pendant plusieurs semaines après l'expérience. Des études ont été faites sur la possibilité pour l'Hp d'être un " Auto-anticorps " de l'Hb. (43) Mais rien n'a été prouvé à ce propos.

NAKAJIMA (20) a montré que l'Hp intervient activement dans la dégradation de l'hème. Il a découvert un nouvel enzyme = l'hème - alpha - méthényloxygénase qui catabolise la transformation de l'hémi-chromogène en un précurseur de la biliverdine.

Cependant ce rôle de l'Hp semble seulement secondaire.

- b - Hypothèse d'un rôle de facteur de croissance

C'est l'expérience clinique qui a montré que la croissance tissulaire, aussi bien l'hypertrophie ou la régénération tissulaire que le développement des tissus embryonnaires et cancéreux est associée à une augmentation des sialoglycoprotéines plasmatiques.

D'où la notion apportée par JAYLE, que les sialoglycoprotéines pourraient être des facteurs de génération tissulaire. (22)

Trois ordres d'arguments sont en faveur de cette hypothèse :

. Après injection d'Hp marquée à l'I 138 chez des lapins soumis à une inflammation expérimentale, il se produit une fixation de l'Hp à une concentration élevée au niveau de l'exsudat et du granulome inflammatoire. Cette fixation se produit au stade où le tissu conjonctif est néo-formé. (37)

. L'apport de sérum embryonnaire est nécessaire à la croissance de cellules, in vitro. Ce sérum contient, en particulier, une sialo-glycoprotéine, la " fétuine ", qui présente de nombreuses analogies avec l'Hp, tant par sa teneur en glucides que par ses propriétés physico-

chimiques. (22)

. Enfin, VIEILLARD et LOMBART (47) ont montré que l'Hp, et surtout son complexe avec l'hémoglobine activent la biosynthèse du collagène, ou du moins son hydroxylation.

Ces auteurs pensent que le rôle de l'Hp pourrait être de se fixer dans le tissu lésé à l'hémoglobine extravasée depuis les capillaires. Le complexe Hb - Hp ainsi formé aurait pour but d'activer la biosynthèse du collagène conférant sa solidité au tissu cicatriciel.

- c - Possibilité d'une synthèse aberrante de sialoglycoprotéines par les tissus embryonnaires et cancéreux.

Si, chez les sujets normaux c'est le foie qui paraît avoir seul l'apanage de la synthèse des sialoglycoprotéines, au contraire, les tissus embryonnaires et certains tissus malins et les tissus en voie de régénération (en particulier hépatiques) possèdent la propriété de faire la synthèse des sialoglycoprotéines, c'est à dire de leur propre facteur de croissance. (22)

La recherche de ces glycoprotéines d'origine tumorale, dont les propriétés physico-chimiques sont différentes de celles synthétisées par le foie, est susceptible d'être exploitée sur le plan diagnostique. (cf l'alpha - foeto - protéine dans les cancers du foie)

La possibilité d'une synthèse de l'Hp par certains tissus cancéreux est une hypothèse qu'on peut éventuellement envisager pour expliquer l'augmentation de cette glycoprotéine dans le sang des sujets porteurs de néoplasie, quoique aucune étude jusqu'à présent tende à prouver ce fait.

- d - Possibilité d'un rôle immuno-suppresseur.

Quoique la participation de l'Hp à ce rôle n'ait pas été prouvée, il faut noter que les alpha 2 - globulines auraient un effet immuno-suppresseur (8 - 17 - 26). Elles entraîneraient une diminution de la capacité des cellules immuno-compétentes à produire des immuno-globulines, sans doute par occlusion des sites à détermination antigénique situés sur la membrane de ces cellules immuno-compétentes.

- e - Enfin, les Hp ont ouvert le chapitre des groupes sériques et la détermination des 15 phénotypes peut servir pour les recherches en paternité.

8°/ Matériel et méthode de dosage de l'Hp sérique.

Les dosages ont été effectués dans le laboratoire de Biochimie de l'Hopital E. Herriot dirigé par le Professeur R. CREYSSEL.

Ils ont été pratiqués suivant la méthode immuno-chimique d'immuno-diffusion radiale à une dimension en plaque Tri - Partigen (BEHRING - WERKE)

9°/ Conclusion

Au total, l'Hp semble être un important témoin du déséquilibre des relations Hôte - Inflammation et des relations Hôte - Tumeur en faveur de la croissance tissulaire.

DEUXIEME PARTIE

=====

L'ELEVATION DE L'HAPTOGLOBINE CIRCULANTE

=====

DANS LES ETATS INFLAMMATOIRES ET NEOPLASIQUES

=====

Cette partie tente d'établir la synthèse de la littérature concernant les relations entre le taux d'Hp sérique et les états inflammatoires.

Nous envisagerons successivement :

1°/ l'étude biologique de la stimulation de la biogénèse de l'Hp par l'inflammation

2°/ l'intérêt clinique du dosage de l'Hp sérique dans les maladies inflammatoires

3°/ l'intérêt clinique du dosage de l'Hp dans les maladies cancéreuses.

- I - ETUDE BIOLOGIQUE

- A - Mise en évidence du rôle de l'inflammation dans la stimulation de la biogénèse des sialoglycoprotéines.

La création d'une inflammation expérimentale chez l'animal de laboratoire, comme par exemple l'injection sous-cutanée de térébenthine chez le lapin, provoque une élévation du taux d'Hp sérique.

Cette élévation paraît, dans une certaine limite, proportionnelle à la surface lésée, c'est à dire, à l'importance de la réaction inflammatoire. Au delà de cette limite la biosynthèse atteint un plafond qu'on ne peut dépasser par ce seul moyen de stimulation.

Cette élévation de l'Hp sérique se produit aussi bien dans les inflammations localisées que systémiques et se produit même en présence d'un état de dénutrition sévère. (11)

Toutefois, des agressions plus brutales du tissu conjonctif provoquant une inflammation plus localisée n'entraînent pas une élévation de l'Hp aussi importante.

- B - L'étude de la cinétique de cette synthèse a été faite par plusieurs auteurs.

- MAUNG (32) a montré que les inhibiteurs de la synthèse protéique (actinomycine D...) inhibent la réponse des séromucoides à l'inflammation expérimentale. Ce qui s'accorde avec le fait que l'élévation de la fraction séromucoïde du plasma est due à une biosynthèse " de Novo " plus qu'avec celui de la libération de protéines préformées hypothétiques depuis les pools tissulaires.

- De plus, SARCIONE et KRAUSS (22) ont trouvé une augmentation de l'incorporation de certains amino-acides marqués dans l'haptoglobine du foie perfusé avec du sérum de rat ayant reçu une injection

sous-cutanée de térébenthine.

- - LOMBART (30) a confirmé ces résultats et a montré chez des rats ayant reçu une injection sous-cutanée de térébenthine les faits suivants :

- . la synthèse hépatique de l'haptoglobine est stimulée dans les premières heures de l'inflammation ;
- . elle est maximum au bout de quatre heures ;
- . l'accélération de la synthèse hépatique de l'Hp n'est pas due à une accélération des processus de synthèse au sein de foyers préexistants, mais résulte de la mise en oeuvre de la totalité des hépatocytes.
- . la réponse du foie au stimulus est de courte durée et décalée par rapport à l'élévation de l'Hp sérique qui dure plusieurs jours et dont le maximum a un retard de 44 heures sur le pic d'activité hépatique.

Cela peut s'expliquer par les variations de la perméabilité vasculaire au cours de la réaction inflammatoire, entraînant d'abord une fuite des protéines plasmatiques vers les espaces vasculaires, puis, dans un deuxième temps, le phénomène inverse.

- Mais de plus, ENGLER (14) a mis en évidence l'existence chez le rat d'un inhibiteur de la formation du complexe Hp - Hb au début de la réaction inflammatoire.

Cette substance I masquerait l'Hp aux dosages basés sur l'activité peroxydasique des complexes Hb - Hp.

Ce facteur I formerait avec l'Hp une combinaison labile. Il provient probablement du tissu lésé. En effet, le premier stade de toute réaction inflammatoire serait la rupture des sacs lysosomiaux déversant localement des hydrolases. On peut supposer que ces enzymes libèrent un inhibiteur I.

- C - Le mécanisme de la stimulation de la biogénèse de l'Hp au cours de la réaction inflammatoire fait très probablement intervenir un facteur humoral endogène. En effet,

- COCKERELL (11) a montré que l'administration d'un extrait de leucocytes stimulés à des rats normaux provoque chez ceux-ci une élévation des sialoglycoprotéines plasmatiques de l'Hp, en particulier.

- JAYLE et ENGLER ont injecté en IV des extraits de broyats de tissu conjonctif à des lapins et ont déterminé chez eux une élévation de l'Hp plasmatique d'autant plus importante que l'extrait provient d'un organe plus riche en tissu conjonctif (20). Ils pensent donc que les peptides produits au cours de la collagénolyse pourraient être ces facteurs humoraux qui déclenchent au niveau du foie, la biogénèse des sialoglycoprotéines (22).

- Selon SARCIONE, les facteurs humoraux provenant du lieu de l'inflammation entraîneraient l'activation de RNA messagers pré-existants, ce qui expliquerait la rapidité du phénomène.

- D - Enfin, il faut remarquer que ces sialoglycoprotéines, ne sont pas les seules produits par le foie sous l'effet de l'agression.

En particulier, chez l'homme, a été découverte l'apparition de la protéine C - Réactive dans le sérum alors qu'elle n'existe pas normalement.

- II - INTERET CLINIQUE DU DOSAGE DE L'HP PLASMATIQUE DANS LES ETATS INFLAMMATOIRES

Il est depuis longtemps reconnu que tous les états inflammatoires, qu'ils soient d'origine exogène ou endogène - traumatismes, maladies à virus, infections bactériennes, artérites, collagénoses - sont responsables de l'augmentation des taux circulants de l'Hp et de l'orosomucoïde (21).

Les observations en clinique ont permis à JAYLE de faire la distinction entre deux types d'agression (22) :

- . l'agression aigue où il existe un parallélisme entre l'augmentation du fibrinogène de la VS et de toutes les sialoglycoprotéines ;
- . l'agression sub-aigue où il existe une discordance entre la normalité du fibrinogène et de la VS et l'augmentation des sialoglycoprotéines qui demeure très significative.

Le retour à la normale de l'Hp plasmatique permettrait de définir l'état de rémission clinique et le maintien de l'Hp à un taux normal pendant un temps suffisamment long serait un bon argument de guérison.

Bien étudiée dans l'artérite et la maladie coronarienne (21, 24, 41), cette élévation de l'Hp circulante qui est plus fréquente que celle des glycoprotéines, se produit souvent plusieurs mois, voire plusieurs années avant la survenue de l'infarctus, alors que la VS est normale.

Au moment de l'infarctus, l'inflammation devient aigue. La VS augmente conjointement à l'Hp qui s'élève encore plus et passe par un maximum qui se situe dans les dix premiers jours suivant la crise.

Après l'infarctus, la VS revient à la normale après 2 à 3 semaines, alors que l'Hp reste relativement élevée.

Ces résultats ont conduit JAYLE (24) à considérer plusieurs types d'athéro-sclérose :

- . l'athéro-sclérose chronique liée à une imprégnation de l'intima de la paroi artérielle par certaines fractions des lipoprotéines.

. l'athéro-sclérose sub-aigue, génératrice de thromboses artérielles qui s'accompagne d'une augmentation de l'Hp.

Cela souligne l'intérêt des dosages répétés de l'Hp, tant dans la prévention que dans l'étude de l'évolution de l'infarctus myocardique. Il faut mentionner d'autre part, l'hyperhaptoglobulinémie des alcooliques chroniques, non cliniquement cirrhotiques. En effet, le taux d'Hp circulante ne diminue pas chez ces malades après traitement anti-inflammatoire corticoïde. Cela signifierait, selon LAMY (29) que l'augmentation de l'Hp ne traduit pas, dans ce cas, un processus inflammatoire classique.

- III - INTERET CLINIQUE DU DOSAGE DE L'HP CIRCULANTE DANS LES AFFECTIONS CANCEREUSES

De nombreuses études concernant le taux d'alpha 2 - globulines plasmatiques (12. 33. 45) ou plus spécialement le taux d'Hp circulante (3. 16. 19. 23. 39) dans les affections néoplasiques, ont été pratiquées.

- A - Toutes concordent à trouver ces valeurs élevées, quelle que soit la nature de l'état néoplasique.

Cette élévation semble dépendre en premier lieu de la taille et de l'extension de la tumeur (39).

NYMAN a étudié 127 maladies avec des types variés et des stades évolutifs variés de cancer et a conclu que :

- . dans les cancers localisés, le taux d'Hp sérique est faiblement augmenté ;
- . alors que dans les cancers qui ont une large extension métastatique, les taux d'Hp peuvent varier, mais sont élevés très régulièrement.

Cette constatation a été faite également par VICKERS (46) et par MARSH (31) à propos des cancers rénaux, qui pensent qu'une augmentation importante du taux d'Hp sérique est un bon signe de diffusion métastatique de la tumeur.

L'étude sur les cancers ovariens faite par MUELLER et coll. (39) confirme ces données et montre que le taux d'Hp sérique commence à s'élever quand le diamètre de la tumeur ovarienne devient supérieur à 6 cm alors qu'il reste normal jusque là.

Par contre, cette même étude ne fait pas apparaître de corrélation entre l'augmentation du taux d'Hp sérique et le type histologique ou le grade de la tumeur ovarienne.

- B - Ces mêmes auteurs s'accordent à reconnaître l'intérêt du dosage des alpha 2 - globulines et de l'Hp pour suivre l'évolution de la maladie cancéreuse.

Cet intérêt peut être pronostic, concernant la connaissance de l'évolutivité de la maladie. Par exemple, l'étude de COEUR et R. CREYSSSEL sur la leucémie lymphoïde chronique (12) a montré la valeur pronostique péjorative de l'augmentation des alpha 2 - globulines plasmatiques dans les stades initiaux de cette maladie.

Mais cet intérêt peut être également d'ordre clinique et thérapeutique. JAYLE a montré à propos de la maladie de Hodgkin (23) que l'augmentation de l'Hp sérique précède souvent les signes cliniques de la poussée évolutive, pouvant permettre de prévoir celle-ci.

Il en est de même, nous l'avons vu, pour la prévision de l'extension métastatique des tumeurs malignes.

Enfin, les rémissions cliniques s'accompagnent d'une diminution de l'Hp ; cela permet d'apprécier la qualité de ces rémissions et l'activité d'un traitement. Il faut noter que JAYLE dans le même article, a souligné l'intérêt des dosages conjoints de l'Hp et du séromucoïde afin d'éliminer les cas d'hémolyse intra-vasculaire masquant l'augmentation de l'Hp.

- C - L'étude de la distribution des types d'Hp dans la population cancéreuse a donné des résultats contradictoires selon les auteurs.

Si, pour LARKIN, pour FAVRE (16), pour SESAKI (44) les résultats sont significativement en faveur de la plus grande fréquence du gène hp 2 chez les sujets cancéreux, les études de MUELLER (39) et de HEVER (19) n'ont pas mis en évidence de différence de distribution des types d'Hp chez les sujets cancéreux par rapport à la population normale.

- D - Enfin, deux aspects particuliers de la biologie de l'Hp ont été notés chez les sujets cancéreux.

- HEVER (19) a remarqué que la capacité de l'Hp à fixer l'hémoglobine augmente avec l'évolution de la tumeur chez les cancéreux. Il n'a pas retrouvé ce résultat chez les leucémiques.

- OHARA (40) a trouvé une faible prolongation du temps de demi-vie de l'Hp chez trois malades cancéreux par rapport aux temps des témoins.

- IV - CONCLUSION

A l'issue de cette étude, un problème est posé :

- ou bien les tumeurs se comportent comme les processus inflammatoires ; on remarquera cependant que l'augmentation de l'Hp sérique peut survenir en l'absence de réaction d'aspect spécifiquement inflammatoire dans ou autour de la tumeur.

- ou bien les tumeurs sécrètent elles-mêmes de l'haptoglobine. Une synthèse aberrante d'alpha - glycoprotéines est déjà connue pour certains. En ce qui concerne l'Hp, elle n'a jusqu'ici été démontrée pour aucun néoplasme.

TROISIEME PARTIE

=====

ETUDE DES OBSERVATIONS

=====

Nous allons tenter de rechercher si les résultats donnés par l'étude des sujets porteurs de gliomes cérébraux s'accordent avec ceux donnés par la littérature à propos des autres états néoplasiques.

Nous étudierons successivement :

- I - LE TAUX D'HP CIRCULANTE CHEZ LES SUJETS PORTEURS DE TUMEURS CEREBRALES GLIALES

- A - Détermination des limites physiologiques normales du taux de l'Hp circulante
- B - Etude des variations du taux de l'Hp circulante en fonction de l'évolution clinique chez les sujets porteurs de gliomes cérébraux.

- II - L'IMPORTANCE DE L'ELEVATION DU TAUX D'HP CIRCULANTE ET CARACTERES DE LA TUMEUR GLIALE

- III - LE PROBLEME D'UNE VALEUR DIAGNOSTIQUE DU DOSAGE DE L'HP CHEZ LES SUJETS PORTEURS DE GLIOMES CEREBRAUX

- A - Etude du taux des alpha 2 globulines plasmatiques et de la VS chez les sujets porteurs de gliomes cérébraux
- B - Etude du taux d'Hp circulante dans les affections cérébrales autres que les tumeurs gliales
- C - Conclusions

- IV - LA DISTRIBUTION DES TYPES D'HP CHEZ LES SUJETS PORTEURS DE GLIOMES CEREBRAUX

- I - ETUDE DU TAUX D'HP CIRCULANTE CHEZ LES SUJETS PORTEURS DE TUMEURS
CEREBRALES GLIALES

- A - Détermination des limites physiologiques normales du taux de l'Hp
circulante

Ce chapitre se justifie par le fait que ces limites ne sont pas les mêmes suivant les laboratoires. Nous nous sommes donc restreints aux dosages effectués dans le laboratoire de Monsieur le Professeur R. Creyssel aussi bien pour les témoins que pour les sujets malades.

1 / L'Hp circulante a été dosée chez 35 témoins choisis selon les critères suivants :

- chez tous, absence d'antécédent de maladie inflammatoire chronique et de maladie inflammatoire aiguë en évolution. Ces faits étant contrôlés sur le même prélèvement de sang par la normalité des examens VS, NF et électrophorèse des protéines plasmatiques.

- chez 30 malades hospitalisés dans le service :

22 pour des affections psychiatriques, névrotiques ou psychotiques ;

8 pour des affections diverses non inflammatoires

. migraines - 2 cas -

. névralgies sur arthrose - 4 cas -

. vertige de Ménière - 1 cas -

. forme pigmentaire pure de Recklinghausen - 1 cas -

en plus des critères précédents, normalité du bilan clinique et paraclinique : examen du fond d'oeil, électro-encéphalogramme, gammagraphie et éventuellement artériographie.

2 / Calculs de la moyenne de l'écart type et de l'intervalle de confiance
du taux d'Hp circulante chez les témoins

- calcul de la moyenne m pour n = 35

$$m = \frac{T_1}{n} = 140 \text{ mg pour cent ml de plasma}$$

- calcul de la variance et de l'écart type

$$S^2 = \frac{1}{n-1} \left(T_2 - \frac{T_1^2}{n} \right) = 2\,420$$

L'écart type S est la racine carrée de la variance soit 50 mg %.

Les taux d'Hp normaux sont donc compris entre :

$$140 \pm 50 = 90 \text{ à } 190 \text{ mg \%}$$

- calcul de l'intervalle de confiance pour $p = 0,01$

On considère que les taux d'Hp des témoins sont distribués selon la courbe de Laplace-Gauss - cf graphique 1 - l'intervalle de confiance est pour $p = 0,01$

$$E = 2,6 \times S = 130 \text{ mg \%}$$

On peut donc dire que l'élévation de l'Hp circulante est significative au risque de une chance sur 100 quand son taux est égal ou supérieur à..... $140 + 130 = 270 \text{ mg \%}$

- B - Etude des variations du taux d'Hp circulante en fonction de l'évolution clinique chez les sujets porteurs de tumeurs cérébrales gliales

Les dosages de l'Hp plasmatique n'ont pas été pratiqués de façon répétée chez un même malade à chaque période de l'évolution. C'est pourquoi, nous classerons les malades en trois catégories afin d'étudier statistiquement les résultats.

. les malades porteurs de tumeur en évolution clinique avant l'excérèse chirurgicale ;

. les malades en phase de récurrence clinique ;

. les malades en période de rémission clinique.

1 / Avant l'excérèse chirurgicale

L'Hp a été dosée chez 19 malades en évolution clinique.

Les résultats sont groupés dans le tableau I.

. le taux d'Hp plasmatique est significativement augmenté chez 17 malades ;

. il est normal chez 2 malades.

2 / En période de récurrence des signes cliniques.

L'Hp a été dosée chez 5 malades - Tableau II -

- . Elle est significativement augmentée chez 4 d'entre eux ;

- . Chez un malade, le taux d'Hp plasmatique est normal mais le dosage a été effectué alors que le malade était sous traitement anti-mitotique (VM 26) et cobaltothérapie et que la régression des signes cliniques de récurrence était amorcée.

Dans cette série deux cas sont particuliers :

- (obs. N° 7201196 CHO...) Le taux d'Hp circulante croît chez cette malade de 300 mg % à 410 mg % pendant les 3 semaines qui suivent l'excérèse macroscopiquement complète de son glioblastome. Cette augmentation significative témoigne en fait de la persistance d'un foyer tumoral controlatéral (tumeur en " aile de papillon ") qui est resté infra-clinique pendant 3 mois.

- (obs. N° 7305066 RAM...) Le dosage de l'Hp plasmatique pratiqué une semaine avant que la récurrence très évolutive ne se déclare cliniquement, montre un taux un peu élevé (258 mg %), quoique non significativement. La VS et le taux d'alpha 2 - globulines sont normaux.

Ces deux observations orientent vers l'intérêt que pourrait avoir le dosage de l'Hp dans le dépistage précoce des récurrences de tumeurs gliales.

3 / En période de rémission clinique après excérèse chirurgicale

- L'Hp a été étudiée chez 11 malades opérés de tumeur gliale cérébrale - Tableau III -

- . son taux s'est normalisé chez 10 d'entre eux ;

- . cette normalisation du taux de l'Hp après l'intervention semble assez rapide, moins de 3 semaines dans 4 cas ;

- . chez un malade, le taux d'Hp reste un peu élevé deux mois et demi après l'intervention, sans qu'on puisse l'expliquer. Toutefois, le laboratoire n'a pas chiffré cette élévation.

- Cas particulier des rémissions cliniques sous traitement médical et cobaltothérapie seuls.

- . (obs. N° 7300241 CAS...) Glioblastome en évolution, deuxième épisode d'aphasie. Régression clinique complète sous traitement antimitotique, anti-oedémateux et cobaltothérapie. Le taux d'Hp, élevé lors de la récurrence (351 mg %) est normal 3 mois après (168 mg %).

. (obs. N° 7300160 DUC...) Récidive d'un astrocytome de grade III opéré 8 mois auparavant. Régression importante des signes de récidence sous antimitotiques et corticothérapie. Le taux d'Hp est normal (156 mg %) un mois après.

- Donc, en phase de rémission clinique, le taux d'Hp est normal chez 12 malades sur 13.

4 / Des taux d'Hp plasmatique croissant avec le développement du tableau clinique sont observés chez 3 malades

- (obs. N° 7208113 ALL...) Glioblastome récidivant un mois après l'intervention

aux premiers signes de récidence, le taux d'Hp est 400 mg % ; un mois après, la récidence s'est considérablement développée (bombement très important du volet osseux, signes neurologiques majorés). Le taux d'Hp s'élève à 540 mg %.

- (obs. N° 73001014 PEN...) Enorme glioblastome en évolution. Deux dosages ont été effectués à deux mois d'intervalle :

Hp = 421 mg %

Hp = 514 mg %

- (obs. N° 7201196 CHO...) que nous avons déjà vu au paragraphe précédent :

Hp = 300 mg % une semaine après l'intervention

Hp = 410 mg % 15 jours après le premier dosage.

5 / Conclusions

- Le taux d'Hp circulante est significativement élevé chez 21 malades sur 24 porteurs de tumeurs gliales en période d'évolution clinique. Soit dans un pourcentage de 87 % des malades avec un intervalle de confiance de 13 % au risque $p = 0,05$.

- Le taux d'Hp circulante est normal chez 12 sur 13 malades en période de rémission des signes cliniques. Soit dans un pourcentage de 92 % des malades. Le nombre de cas est trop faible pour calculer un intervalle de confiance significatif.

Mais on peut comparer la moyenne des taux d'Hp chez les sujets en rémission clinique à la moyenne calculée dans la population témoin. Si on admet que la variance et la distribution sont les mêmes dans les deux

échantillons, on peut appliquer le test t, valable pour les petits échantillons. Il montre que la différence des deux moyennes n'est pas significative. On peut donc dire que les taux d'Hp des malades en rémission rejoignent en général un taux normal.

- Les résultats précédents indiquent que les variations de l'Hp circulante suivent l'évolution du tableau clinique du gliome cérébral. Son taux augmente significativement et de façon croissante chez les malades porteurs de gliome cérébral conjointement au développement des symptômes de la tumeur. Il se normalise pendant les phases de rémission clinique pour s'élever à nouveau au moment de la récurrence. Il semble que cette élévation puisse être précoce par rapport à la déclaration des signes cliniques. Ces faits peuvent être schématisés chez trois malades ayant eu des dosages d'Hp répétés - cf graphique N°2 -

Le dosage du taux d'Hp circulante pourrait donc servir à suivre l'évolution des gliomes cérébraux, à apprécier la réalité biologique des rémissions et les résultats de la thérapeutique.

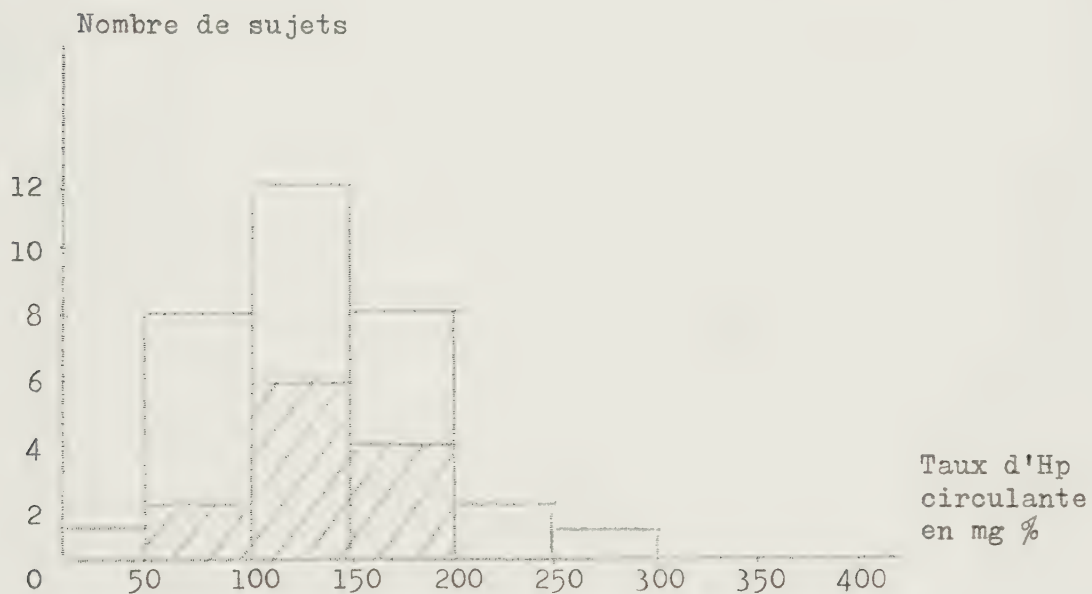
- Cependant, il existe une grande diversité des taux d'Hp entre les malades porteurs de tumeurs cérébrales gliales en évolution.

Nous tenterons, dans le chapitre suivant, de trouver une relation entre l'importance de l'élévation du taux d'Hp circulante et le degré de développement de la tumeur ou son évolutivité.

GRAPHIQUE N°1

=====

HISTOGRAMME DES TEMOINS (EN BLANC) ET DES MALADES EN REMISSION
CLINIQUE (EN HACHURE) EN FONCTION DES TAUX D'HP CIRCULANTE



GRAPHIQUE N°2

=====

EVOLUTION DU TAUX D'HP CIRCULANTE EN FONCTION DE L'EVOLUTION CLINIQUE
CHEZ TROIS MALADES

Taux d'Hp
plasmatique
en mg %



TABLEAU I
=====

GLIOMES EN PERIODE D'EVOLUTION CLINIQUE AVANT L'INTERVENTION CHIRURGICALE

Grade de la tumeur	N° de l'observation	Taux d'Hp en mg %	Taux d'alpha 2 globulines en%	VS à la 1ère heure
I	7300928 GAU...	98	11	10 %
I - III	7300160 DUC..	179	9	30 %
	7207823 BER..	331	13	10 %
	7302408 PEL..	284	11	13 %
	7207573 FER..	353	16	35 %
	7408141 BER..	312	13	
IV	7300961 ALE..	334	15	15 %
	7300779 DEV..	288	12	35 %
	7206298 GAD..	707	16	15 %
	7302152 BER..	302	9	5 %
	7208113 ALL..	460		7 %
	7200386 CHA..	656	12	20 %
	7308540 MIG..	312	11	
	7300241 CAS..	351	10	18 %
	73001014 PEN..	421	10	35 %
	7207063 BON..	312	12	7 %
	7305019 HUM	350	17	
	7304764 CEC..	321	11	
	7304970 EGI..	401	16	40 %

TABLEAU II

=====

RECIDIVES GLIALES CEREBRALES

Grade de la tumeur	N° de l'observation	Taux d'Hp en mg %	Taux d'alpha 2 globulines en%	VS à la 1ère heure
I	7201190 COT..	655	15	40 %
I - III	7203321 CHR..	312		
	7305066 RAM..	258	12	8 %
IV	7208113 ALL..	400 540	17 15	
	7205072 GRA..	312	14	15 %
	7306266 DUR..	145	14	5 %
	7201196 CHO..	300	15	65 %
		410		50 %

TABLEAU III

=====

REMISSIONS CLINIQUES

Grade de la tumeur	N° de l'observation	Taux d'Hp en mg %	Taux d'alpha 2 globulines en%	VS à la 1ère heure
I	7205682	275	10	15 %
	HUY..	85	7	7 %
	7204642	72	10	20 %
	BOU..	136	8	7 %
	7405245 VAC..	117	6	7 %
II - III	7202633 TUR..	58	8	10 %
	7207573 FER..	132	14	
	7300160 DUC..	104	10	30 %
	7300779	108	15	45 %
IV	DEV..	36	9	
	7206298	257	10	
	GAD..	171	9	
		153	9	
	7205072 GRA..	144	10	
	7302941 DEV..	156	10	50 %
	72000245 VIG..	légèrement augmentée	8	18 %
émissions ous traite- ent édical	7300241 CAS..	168	10	
	7300160 DUC..	156	13	35 %

- II - IMPORTANCE DE L'ELEVATION DU TAUX D'HP CIRCULANTE ET CARACTERES
DE LA TUMEUR GLIALE

La théorie selon laquelle l'Hp est un facteur de croissance tissulaire amène à considérer que la taille et la vitesse du développement de la tumeur, qui sont liées à son degré de malignité, peuvent influencer l'importance de l'augmentation de cette sialoglycoprotéine dans le plasma. Les réactions d'oedème cérébral peuvent constituer, comme témoin du déséquilibre dans les relations Cerveau - Tumeur, le point d'appel d'une augmentation de la synthèse de l'Hp.

Nous allons donc rechercher, s'il existe une relation entre les taux d'Hp circulante et l'importance de ces trois facteurs :

- . Taille de la tumeur ;
- . Réaction d'oedème cérébral ;
- . Malignité de la tumeur

chez les malades porteurs de tumeur gliale cérébrale.

- A - Recherche d'une relation avec la taille de la tumeur

Les taux d'Hp plasmatique sont ceux des 19 malades en poussée évolutive avant l'intervention chirurgicale.

La taille de la tumeur est celle constatée pendant l'intervention.

Le graphique N°3 qui exprime le taux d'Hp en fonction de la taille de la tumeur chez chaque malade montre que dans l'ensemble, la répartition des 13 cas de tumeurs inférieures à 5 cm de diamètre dans l'aire du graphique est la même que celle des 6 cas de tumeurs de diamètre supérieur à 5 cm.

La distribution de ces deux échantillons n'étant pas " normale " la table t des petits échantillons ne peut pas être employée et on ne peut pas comparer statistiquement leurs taux d'Hp moyens.

Mais il semble qu'à l'échelle individuelle, il n'existe pas de

relation apparente entre l'importance de l'élévation du taux d'Hp circulante et la taille de la tumeur chez les sujets porteurs de tumeurs cérébrales gliales.

Cette constatation rejoint celle faite par NYMAN à propos de néoplasies diverses, selon laquelle le taux d'Hp circulante reste peu élevé tant que le cancer reste localisé.

- B - Recherche d'une relation avec les réactions d'oedème cérébral

Il est quasiment impossible d'apprécier exactement l'importance de ce caractère.

Nous l'avons estimé grossièrement, d'après les critères suivants :

- présence d'oedème focal et périfocal à l'examen anatomopathologique des coupes de la tumeur ;
- présence d'oedème cérébral observé directement à l'intervention ;
- présence d'un syndrome d'hypertension intra-crânienne dont la nature oedémateuse a été confirmée par la régression des signes cliniques sous traitement anti-oedémateux et corticothérapie.

En fonction de ces critères, nous avons classé les malades en 4 groupes :

- 1 / malades sans réaction oedémateuse notée
- 2 / malades présentant des réactions d'oedème cérébral visibles à l'examen histologique seulement
- 3 / malades présentant un syndrome d'hypertension intra-crânienne modéré ou chez qui un oedème cérébral a été constaté lors de l'intervention chirurgicale
- 4 / malades présentant un syndrome d'hypertension intra-crânienne majeur avec oedème papillaire bilatéral important à l'examen du fond d'oeil.

Comme pour le paragraphe précédent, la distribution des taux d'Hp plasmatique n'est pas " normale " dans chacune des 4 classes de malades et la table t des petits échantillons ne peut pas être employée.

On ne peut donc comparer statistiquement les taux moyens d'Hp de chaque classe pour voir s'ils sont significativement différents.

Mais l'examen du graphique N°4 montre que les taux d'Hp circulante sont très variables d'un malade à l'autre, quelle que soit l'importance des manifestations d'oedème cérébral. Il ne semble donc pas exister de relation vérifiée individuellement entre le taux d'Hp circulante et l'importance de l'oedème cérébral.

- C - Recherche d'une relation avec la malignité de la tumeur

Cette malignité a été appréciée sur deux ordres d'arguments :

- . un argument histologique - le grade de la tumeur -
- . un argument clinique - l'évolutivité apparente cliniquement -

1 / Recherche d'une relation avec le grade de la tumeur gliale

Les examens anatomo-pathologiques ont été pratiqués dans le laboratoire de Monsieur le Professeur Tommasi. Les résultats ont été exprimés suivant le système du " grading " de Kernohan qui classe les gliomes de grade I, II, III et IV en fonction des signes de malignité et d'anaplasie observés. Mais il faut souligner la difficulté que pose le classement des gliomes de grade " intermédiaire " qui possèdent des caractères de malignité plus ou moins accentués.

Cette difficulté est d'autant plus grande du fait qu'un même gliome peut présenter à la fois des zones bien différenciées et des zones mal différenciées au même moment. Il résulte de ces facteurs d'imprécision l'impossibilité de faire une étude statistique valable à partir d'un échantillon aussi réduit.

Toutefois, l'examen du graphique N°5 qui exprime les taux d'Hp circulante pour chaque tumeur en fonction de son grade permet de voir que les taux les plus élevés d'Hp correspondent à des cas de tumeurs gliales de haut grade. En effet, les 5 malades chez qui l'Hp plasmatique est supérieure à 400 mg % avant l'intervention chirurgicale correspondent à 5 cas de gliomes de grade III, IV ou IV.

Pour préciser cette constatation, nous avons recherché l'existence d'une relation entre le taux d'Hp circulante et l'importance de chacun des caractères de malignité utilisés pour le " grading " :

- 1 - Caractère infiltrant de la tumeur
 - 2 - Richesse cellulaire
 - 3 - Anomalies cytonucléaires
 - 4 - Hypervascularisation
 - 5 - Présence d'hémorragies et de nécroses
 - 6 - Présence de formations cellulaires en " pseudo-rosettes péri-nécrotiques "
- pour chaque cas de gliome.

Nous avons pu utiliser 14 observations dans lesquelles le compte rendu de l'examen anatomopathologique était suffisamment complet pour apprécier tous ces caractères.

L'importance de chacun de ces signes de malignité a été notée par un système de croix (0 à 5 croix).

Les résultats sont rassemblés dans le Tableau IV.

Les cas de gliomes chez qui l'Hp plasmatique est très élevée (supérieure à 400 mg %) correspondent à des gliomes à caractère très malin, mais surtout dont l'hypervascularisation est considérable.

Le développement de la néo-vascularisation intra-tumorale est le caractère de malignité qui semble le plus en relation avec l'importance de l'augmentation de l'Hp circulante - cf le graphique N°6 qui prend l'allure générale d'une courbe ascendante -

L'importance des hémorragies et des nécroses semble beaucoup moins en relation avec le taux d'Hp, quoique tous les malades dont les taux d'Hp sont élevés aient des tumeurs très hémorragiques et très nécrotiques.

Il en est de même quant à la richesse cellulaire de la tumeur. Par contre, le taux d'Hp circulante ne semble pas en relation avec le caractère infiltrant, ni avec le degré d'anaplasie cellulaire de la tumeur.

Ces résultats n'ont qu'une valeur relative et ne peuvent suffire à affirmer que le taux d'Hp circulante croît avec la malignité de la tumeur.

L'étude de l'évolutivité d'après la clinique peut-elle fournir un argument supplémentaire en faveur de cette relation ?

2 / Recherche d'une relation avec l'évolutivité apparente cliniquement

L'évolutivité clinique a été jugée sur :

- la gravité du syndrome neurologique à l'entrée du malade à l'Hopital ;
- le temps qu'il a mis à se constituer depuis l'apparition des premiers symptômes.

D'après le Tableau V, dans lequel les taux d'Hp sont classés par ordre croissant, on remarque que les sujets dont le taux d'Hp circulante est très élevé (supérieur à 400 mg %) et dont le grade de la tumeur est élevé, présentent des poussées très évolutives cliniquement : constitution en 15 jours à 2 mois de syndromes neurologiques graves, avec déficits moteurs importants, hypertension intra-crânienne, comitialité, désordres psychiques...etc.

Par contre, l'inverse ne semble pas vrai et dans trois cas, le taux d'Hp circulante est peu élevé alors que l'évolutivité clinique paraît importante.

Ces constatations rejoignent celles faites au paragraphe précédent et sont en faveur de l'existence d'une relation entre la concentration plasmatique de l'Hp et la malignité du gliome. Elles n'en apportent toutefois pas la preuve en raison du faible échantillonnage dont nous disposons d'une part, et de la difficulté d'évaluer avec précision la malignité de chaque tumeur d'autre part.

- D - Conclusions

Dans la population de malades étudiée, l'importance de l'augmentation de l'Hp circulante n'apparaît être liée ni à la taille du gliome, ni au degré d'œdème cérébral qui accompagne celle-ci.

Par contre, cette augmentation semble liée à la malignité du gliome dans la mesure où les concentrations les plus élevées se voient dans le cas des gliomes les plus malins histologiquement et les plus évolutifs cliniquement.

Il semble que le caractère de malignité qui est le plus en relation avec l'augmentation du taux d'Hp circulante soit la néo-vascularisation intra-tumorale.

GRAPHIQUE N°3

=====

TAUX D'HP CIRCULANTE EN FONCTION DE LA TAILLE DE LA TUMEUR

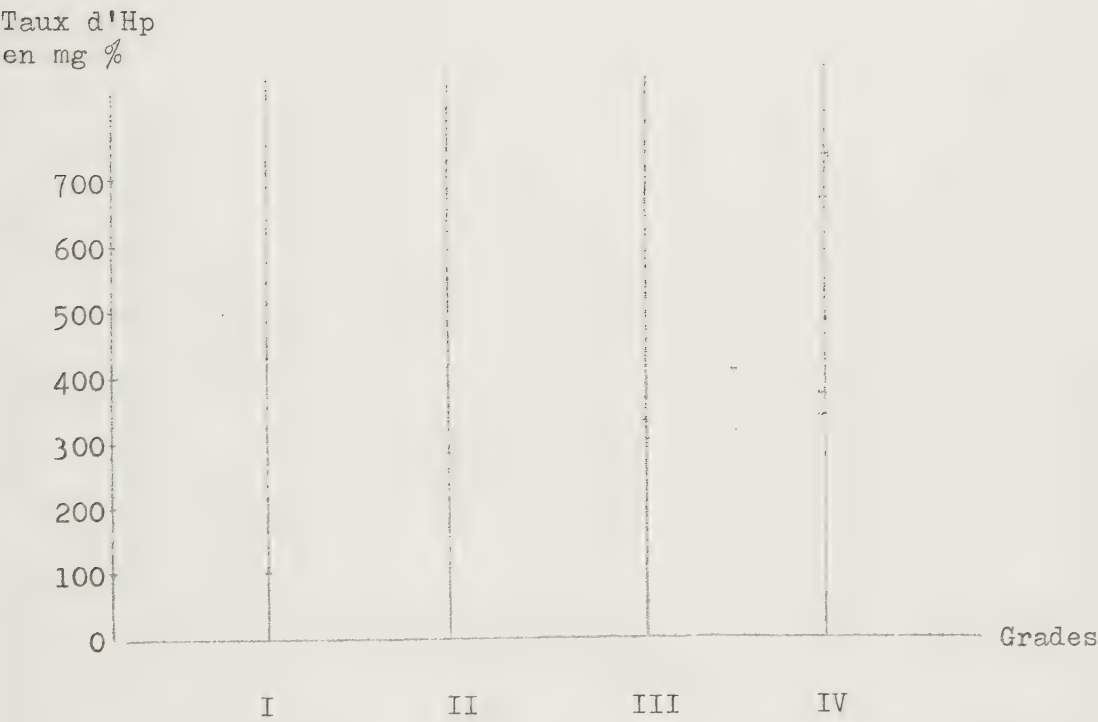
GRAPHIQUE N°4

=====

TAUX D'HP CIRCULANTE EN FONCTION DE L'OEDEME CEREBRAL

GRAPHIQUE N°5
=====

TAUX D'HP CIRCULANTE EN FONCTION DU GRADE DES GLIOMES



GRAPHIQUE N° 6

=====

TAUX D'HP CIRCULANTE EN FONCTION DU CARACTERE VASCULAIRE DES GLIOMESTaux d'Hp
en mg %

Hypervascularisation

TABLEAU IV

=====

TAUX D'HP CIRCULANTE EN FONCTION DES CARACTERES
DE MALIGNITE DES TUMEURS CEREBRALES GLIALES

			caractè- re infil- trant	richesse cellulai- re	anomalies cyto-nu- cléaires	hyper- vascu- larisa- tion	caractè- re hémor- ragique nécroti- que	présen- ce de pseudo- roset- tes
Grade I	7300928 GAU..	98	+	+	0	0	0	0
Grade II-I								
Grade II	7302408 PEL..	284	0	++	++	++	+	0
	7207573 FER..	353	+++	++	++	++	0	0
Grade II-III								
Grade III	7408141 BER..	312	++++	+++	++	+	+	0
	7207823 BER..	331	+	+	++	+	++	+
Grade III-IV	7300160 DUC..	179	+	++	+++	+++	+++	+++
	7302152 BER..	302	++	++	+++	++	+++	0
	7304970 EGI..	401	+	++	+	+++	++	++
Grade IV	7300779 DEV..	288	+	++++	++++	++	+++	+++
	7304764 CEC..	321	++	+++	+++	++++	+++	++
	7300961ALE.	334	++++	+++	++++	+++	+++	+
	7208113ALL.	460	++	++++	+++	++++	++++	+
	7200386CHA.	656	++	+++	++++	++++	+++	+
	7206298GAD.	707	+++	++++	++++	+++++	+++	++

TABLEAU V

=====

TAUX D'HP CIRCULANTE EN FONCTION DE L'EVOLUTIVITE CLINIQUE

N° de observation	Taux d'Hp en mg %	EVOLUTION CLINIQUE ET SA LUREE	
00928 GAU..	98	Depuis 3 mois 1/2	Céphalées + vomissements
		" 1 mois	baisse de l'acuité visuelle - HTIC
00160 DUC..	179	" 10 jours	une crise comitiale généralisée
02408 PELL..	284	" 1 mois	hémiplégie progressive
00779 DEV..	288	" 1 an 1/2	crises comitiales généralisées nocturnes
		" 2 mois	HTIC + déficit moteur gauche
02152 BER..	302	" 15 jours	paralysie faciale centrale, puis hémiplégie
08141 BER..	312	" 7 mois	désorientation temporo-spatiale
		" 1 mois	hémiparésie + paralysie faciale + troubles psychiques
07063 BON..	312	" 1 mois	céphalées puis hémiparésie
08540 MIG..	312	" 2 mois	hémiparésie + aphasie + HTIC
04764 CEC	321	" 9 mois	2 épisodes d'aphasie régressifs
		" 2 mois	épisode de dysarthrie + diplopie transitoires
07823 BER..	331	" 2 mois	syndrome régressif puis hémiparésie + obnubilation
00961 ALE..	334	" 1 an	parésie progressive
		" 6 mois	hémiparésie progressive + HTIC
05019 HUM..	350	" 1 mois	diminution du langage et troubles mnésiques puis HTIC et hémiparésie
00241 CAS..	351	" 2 mois	2 épisodes d'aphasie transitoires
07573 FER..	353	" 3 mois	crises cloniques faciales
04970 EGI..	401	" 15 jours	hémiplégie progressive
001014 PEN..	421	" 1 mois 1/2	HTIC et hémiparésie progressive
08113 ALL...	460	" 4 mois	troubles psychiques
		" 2 mois	crises comitiales généralisées et hémiparésie
00386 CHA...	656	" 8 ans	névrose phobique
		" 1 mois	monoparésie + apraxie + troubles psychiques
06298 GAD...	707	" 1 mois	monoparésie régressive puis ralentissement psychique, paralysie faciale et dysarthrie.

- III - PROBLEME D'UNE VALEUR DIAGNOSTIQUE DU DOSAGE DE L'HP CHEZ LES
SUJETS PORTEURS DE GLIOMES CEREBRAUX

Nous avons vu dans le chapitre I, que le taux d'Hp circulante semble varier conjointement avec l'évolution clinique des gliomes intracérébraux. Mais le problème est de savoir si cette relation est un caractère spécifique à l'Hp d'une part, et aux tumeurs gliales d'autre part.

Nous allons donc étudier successivement :

- les variations chez les sujets " gliomateux " d'autres paramètres biologiques des états inflammatoires

- . variations des alpha 2 - globulines plasmatiques
- . variations de la vitesse de sédimentation globulaire (VS).

- les variations du taux d'Hp circulante chez les sujets présentant des affections cérébrales autres que les gliomes

- . tumeurs cérébrales d'autre nature
- . accidents vasculaires cérébraux

- A - Etude du taux des alpha 2 - globulines plasmatique et de la VS chez les sujets porteurs de gliomes cérébraux.

Cette étude soulève la question de l'intérêt pratique du dosage de l'Hp circulante si celui-ci peut être remplacé par la détermination, plus simple, du taux des alpha 2 - globulines plasmatiques par simple électrophorèse ou de la VS.

1 / Etude du taux des alpha 2 - globulines plasmatiques

- Calcul des taux normaux d'alpha 2 - globulines plasmatiques chez les 35 sujets témoins.

Le taux moyen d'alpha 2 - globulines plasmatiques est de 8,96 soit

9 %

L'écart type est de 1,50 %

Les taux normaux sont donc ceux compris entre 7,5 et 10,5 %, soit en arrondissant aux entiers , 7 à 11 %.

Si on considère que les taux d'alpha 2 - globulines sont distribués selon la loi " normale " de Laplace-Gauss, l'intervalle de confiance pour $p = 0,01$ est de 4 %.

On peut donc dire que l'augmentation des alpha 2 - globulines est significative au risque de une chance sur 100 quand leur taux est égal ou supérieur à

$$9 \% + 4 \% = 13 \%$$

- Comparaison avec les taux d'alpha 2 - globulines chez les sujets porteurs de gliomes.

. Avant l'intervention chirurgicale, alors que le tableau clinique se développe, les alpha 2 - globulines plasmatiques sont élevées significativement chez 7 malades sur 19 - cf le Tableau I - Alors que le taux d'Hp est augmenté chez 17 d'entre eux.

. En période de récurrence clinique - cf le Tableau II - les alpha 2 - globulines sont significativement élevées chez 5 malades sur 5 l'Hp n'est augmentée que chez 4 d'entre eux.

. Enfin, en période de rémission clinique - cf le tableau III - 2 malades sur 11 ont des taux d'alpha 2 - globulines élevés alors que les taux d'Hp sont redevenus normaux.

- Conclusion

Le taux des alpha 2 - globulines est un critère beaucoup moins fidèle que celui de l'Hp circulante pour suivre l'évolution clinique de la tumeur gliale.

Surtout, on remarque qu'il n'y a pas de relation entre le taux des alpha 2 - globulines et la concentration d'Hp correspondante bien que celle-ci appartienne aux alpha 2 - globulines.

C'est ce qu'exprime le graphique N°7 sur lequel on voit que pour un même pourcentage d'alpha 2 - globulines, le taux d'Hp circulante peut varier du simple au double.

Cela est dû à l'imprécision de la méthode électrophorétique et à l'expression des résultats en pourcentage de l'aire globale. Et la détermination du taux des alpha 2 - globulines plasmatiques n'est pas capable de remplacer le dosage de l'Hp circulante.

2 / Etude de la valeur de la VS à la première heure

L'examen de la VS fait partie du bilan systématique de chaque malade à son entrée à l'Hopital. A ce titre, il a été pratiqué plus régulièrement que le dosage de l'Hp circulante et les échantillons dont nous disposons sont plus importants.

- a - Valeur de la VS en fonction de l'évolution clinique.

- La VS à la 1ère heure a été déterminée chez 20 malades avant l'intervention chirurgicale alors que la tumeur est en période d'évolution clinique.

. Elle a été notée supérieure à 10 % chez 14 d'entre eux ;

. Chez 3 malades, elle était relativement peu élevée (entre 7 et 10 %)

. Enfin, chez les trois derniers malades de cette série, elle était inférieure ou égale à 7 %.

- En période de rémission clinique, la VS a été notée à au moins un examen; inférieure ou égale à 10 % chez 6 malades sur 7.

- En période de récurrence clinique, la VS a été nettement augmentée (supérieure ou égale à 15 %) chez 9 malades sur 10.

La valeur de la VS à la 1ère heure semble donc suivre assez fidèlement l'évolution clinique de la maladie tumorale. Elle est en général élevée pendant les périodes d'aggravation, basse pendant les phases de rémission clinique.

Chez les malades dont la VS et le taux d'Hp circulante ont été étudiés conjointement, on remarque qu'il n'y a pas de relation individuelle très nette entre les deux valeurs - cf les Tableaux I, II et III. Des taux normaux peuvent coexister avec des augmentations de la VS chez le même malade et inversement. Cela est dû au fait que la VS est une méthode grossière et non spécifique pour juger l'évolution d'un état inflammatoire. Sa valeur peut être influencée par beaucoup de facteurs :

. par l'âge des malades ;

. par la concentration sérique de fibrinogène et toutes les gammaglobulines pathologiques de PM élevé ;

. par le nombre des érythrocytes, une anémie même légère pouvant augmenter la VS . Ce qui rend cet examen peu fiable dans le cas des

cancers, où les malades en plus ou moins bon état général sont soumis à des traitements anti-mitotiques aplasians médullaires ;

. par la survenue d'un état infectieux aigu intercurrent. La série des malades étudiés en comporte 3 exemples :

une méningite lymphocytaire
et deux cas d'infection urinaire.

Au moment des dosages, la VS était très augmentée chez ces malades alors que le taux d'Hp était normal et qu'il n'existait aucun signe de récurrence tumorale.

La détermination de la VS ne saurait donc remplacer chez les cancéreux le dosage de l'Hp circulante. Néanmoins la valeur de la VS est fréquemment augmentée chez les porteurs de gliomes cérébraux en évolution même au stade pré-clinique.

- b - Précocité de l'élévation du taux d'Hp circulante.

Il est classique (22) de considérer qu'à la phase sub-aigue des états inflammatoires, l'élévation de l'Hp peut précéder celle de la VS.

Nous avons, au chapitre I paragraphe 2, soulevé la question de la précocité de l'élévation du taux d'Hp circulante par rapport à celle des autres paramètres biologiques de l'inflammation.

Deux observations de gliomes s'accordent à ce fait :

- (obs. N° 7304764 CEC...) malade hospitalisé pour un épisode d'aphasie et diplopie transitoire un mois avant que ne se déclare le tableau d'hypertension intra-crânienne avec hémiparésie, qui fera découvrir le gliome cérébral.

A cette date, la VS était très peu élevée (10 %) alors que le taux d'Hp était significativement augmenté (321 mg %).

- (obs. N° 7302152 BER...) Les examens ont été pratiqués 15 jours avant l'opération sur le gliome. Le malade présentait alors une hémiparésie gauche. Le taux d'Hp était très élevé (302 mg %) alors que la VS était normale (5 %).

- c - Cas des aggravations post-radiothérapeutiques.

Chez les 4 malades de la population étudiée ayant subi un traitement cobaltothérapeutique et ayant eu des manifestations cliniques d'aggra-

vation post-radiothérapique et d'oedème cérébral réactionnel, la VS a été très augmentée à ce moment (entre 20% et 30 %). Alors que le taux d'Hp a été noté comme normal, quoique le laboratoire n'ait pas communiqué les chiffres. Ce fait, s'il se confirmait, pourrait peut être aider à la distinction entre ces manifestations post-radiothérapiques et les signes de récédive tumorale.

- d - Conclusions

La valeur de la VS semble suivre l'évolution clinique de la tumeur gliale. Mais sa détermination ne peut remplacer le dosage de l'Hp circulante qui est beaucoup plus précis et spécifique.

La constatation selon laquelle le taux d'Hp circulante s'élève avant celui de la VS dans les états inflammatoires sub-aigus semble se vérifier à propos des gliomes cérébraux.

Cependant, il ne faut pas négliger l'importance de l'étude de la VS qui peut être augmentée avant que la clinique soit franchement en faveur d'une tumeur cérébrale.

VS et dosage de l'Hp circulante paraissent donc deux examens complémentaires l'un à l'autre.

- B - Etude du taux d'Hp circulante dans les affections cérébrales autres que les tumeurs gliales.

1 / Taux de l'Hp circulante chez les malades porteurs de tumeurs cérébrales non gliales

L'Hp a été dosée chez 12 malades porteurs de tumeurs non gliales du cerveau ou de ses enveloppes.

Les dosages ont été pratiqués pendant la phase évolutive précédant l'intervention chirurgicale. Les résultats sont groupés dans le Tableau VI. La constatation la plus évidente est la grande variabilité des taux d'Hp dans cette population étudiée. Ils s'échelonnent entre 15 mg % et 968 mg %.

Le nombre de cas est insuffisant pour nous renseigner à propos de chaque type de tumeur. Cependant, on peut en tirer un élément négatif important : en effet, l'Hp circulante est élevée significativement chez

8 malades de cette série.

Cela suffit à montrer que l'augmentation de la concentration sérique d'Hp n'est pas spécifique de la nature gliale des tumeurs cérébrales.

Enfin, dans cette population de malades, les trois observations de tumeurs cérébrales dont le caractère fortement vasculaire a été noté à l'examen histologique sont celles où les taux d'Hp sont les plus élevés, Si l'on excepte les néoplasies métastatiques généralisées. Cette constatation rejoint celle faite à propos des tumeurs gliales.

2 / Taux de l'Hp circulante dans les accidents vasculaires cérébraux.

Le problème du diagnostic différentiel entre accident vasculaire et tumeur cérébrale se pose fréquemment en pratique clinique. Un nombre important de crises comitiales isolées, d'épisodes transitoires de déficit moteur ou phasique où le bilan neurologique est négatif ou douteux, sont attribués à des troubles vasculaires cérébraux. Alors que, quelques mois plus tard, la tumeur cérébrale se révélera franchement.

Le but de ce paragraphe est de rechercher dans quelle mesure l'étude de l'Hp circulante peut contribuer au dépistage précoce de la tumeur cérébrale chez ces malades.

- a - L'Hp circulante a été dosée chez 13 malades ayant présenté des accidents vasculaires cérébraux certains :

- . accidents ischémiques cérébraux rapidement régressifs - 5 observations ;
- . ramolissements cérébraux - 5 observations -
- . hématomes intra-cérébraux " spontanés " - 2 observations -

- b - Les résultats sont groupés dans le Tableau VII.

- . le taux d'Hp circulante est significativement élevé chez 4 malades ;
- . il est normal chez 6 malades ;
- . et supérieur aux taux moyens chez 3 malades ;
- . enfin, le taux d'Hp n'est supérieur à 300 mg % que dans deux cas.

L'élévation des taux d'Hp circulante est donc très inconstante ; mais en fait, sauf pour un cas, il s'agit d'épisodes aigus et un seul dosage n'a pas de valeur pour juger l'élévation de l'Hp au cours des accidents vasculaires cérébraux.

On peut rapprocher de cette étude celles faites par JAYLE sur la maladie coronarienne (21, 22, 24) dans lesquelles il montre que le taux d'Hp circulante commence à s'élever peu après l'infarctus et atteint un pic qui se situe entre le 5ème et le 10ème jour de l'évolution.

La plupart des dosages de notre série ont été pratiqués entre 2 et 7 jours après l'accident vasculaire cérébral, alors que l'Hp pouvait être en train de s'élever, mais n'avait pas encore atteint son maximum.

Il faut de plus noter que les 3 cas où les taux d'Hp circulante sont les plus élevés dans cette série correspondent à des dosages faits tardivement après l'accident vasculaire cérébral. (entre 12 jours et 4 semaines après)

- c - Conclusion

Ces remarques montrent l'intérêt :

- . de pratiquer le dosage de l'Hp le plus précocement possible après un épisode cérébral aigu ,
- . et de répéter cet examen afin de suivre son évolution.

Un profil d'augmentation rapidement ascendant après un tel épisode depuis un taux d'Hp non significativement élevé à un dosage précoce, jusqu'à une valeur pathologique maximum serait plutôt en faveur d'un accident vasculaire cérébral.

Par contre, la constatation d'un taux d'Hp significativement élevé dans les 48 heures suivant cet épisode et qui croît lentement serait plutôt en faveur de l'existence chez le malade d'une tumeur cérébrale.

- C - Conclusions

L'élévation du taux d'Hp circulante n'est pas spécifique des tumeurs gliales, mais semble commune à toutes les tumeurs du cerveau ou de ses enveloppes.

Le dosage de l'Hp circulante n'a donc pas de valeur diagnostique ni pour les gliomes, ni pour les tumeurs cérébrales en général. Toutefois il peut constituer un élément biologique important en faveur de l'existence d'un état biologique anormal de caractère chronique ou sub-

aigu, de nature inflammatoire ou cancéreuse sous réserve de 2 conditions :

- . que le 1er dosage soit pratiqué précocement après l'installation des signes cliniques. Dans les 48 premières heures en principe.
- . que les examens soient ensuite répétés à une fréquence suffisamment grande - toutes les 36 heures pendant les 10 premiers jours au moins -

Il est utile de compléter l'étude de l'Hp circulante par celle de la VS qui, bien que moins précise et encore moins spécifique, peut plaider avec elle en faveur d'un processus biologique anormal.

Par contre, l'étude du taux d'alpha 2 - globulines plasmatiques n'est pas suffisamment précise pour être utilisable.

GRAPHIQUE N°7

=====

TAUX D'HP CIRCULANTE EN FONCTION DES TAUX D'ALPHA 2 - GLOBULINES PLASMATIQUES

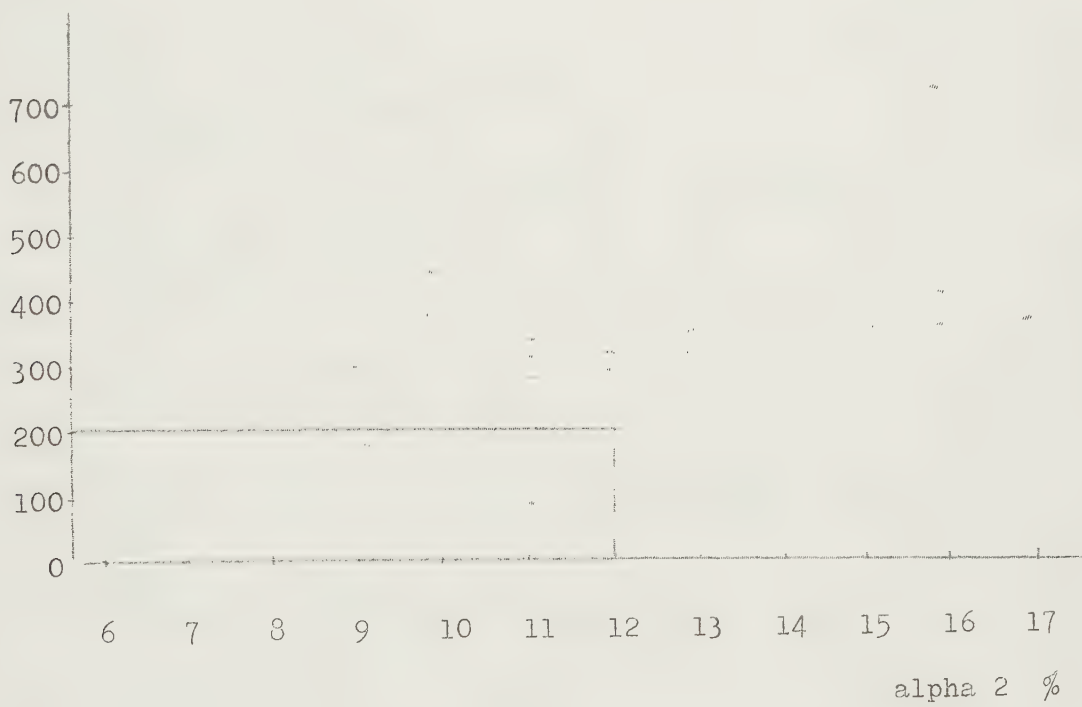
Taux d'Hp
en mg %

TABLEAU VI

=====

TAUX D'HP CIRCULANTE DANS LES TUMEURS CEREBRALES NON GLIALES

N° de observation	DIAGNOSTIC	Taux d'al- pha 2 globulines en %	Taux d'Hp mg %
01314 FLA..	Neurinome du VIII gauche - volumineux	10	327
05540 LEF..	Réticulosarcome massif, hypervasculaire et nécrotique	11	357
0454 CAS...	Très volumineux craniopharyngiome avec stroma réaction anflammatoire	10	155
06769 SES..	Adénome hypophysaire chromophile volumineux	11	234
00636 ROU..	Méningiome géant très vasculaire	11	390
00878 LEY..	Méningiome volumineux angioblastique	11	547
MAR..	Méningiome hyperostosant en plaque volumineux	8	307
08137 MAR..	métastase cérébrale avec coma et escarres cancer pulmonaire avec érosion costale et verté- brale	18	928
00431 KRE..	pluie de métastases sur le SNC (carcinome pancréatique avec métastases multiples)	13	968
02409 DUT..	métastase cérébrale (cancer pulmonaire)	12	202
003 28 BER..	métastase cérébrale volumineuse (cancer du rein)	15	340
05375 GEO..	carcinomatose méningée (lymphoblastosarcome)	8	15

TABLEAU VII

=====

TAUX D'HP CIRCULANTE APRES LES ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX

GNOSTIC	N° de l'observation	Taux d'alpha 2 globulines en %	Taux d'Hp en mg %	Délais entre l'AVC et le dosage de l'Hp
	7306836 GIR..	12	200	12 jours
ACCIDENTS	7302203 GUE..	11	162	2 jours
CHEMIQUES	7207903 BAC..	11	164	2 jours
CEREBRAUX	7301095 LAC..	8	72,5	3 jours
PROFONDEMENT	7207590 MOU..	9	190	
PROGRESSIFS	7301982 RIF..	12	435	12 jours
	7301926 FER..	10	248	7 jours
MOLISSE-	7306806 ANP..	11	273	4 jours
MENTS	7300681 BLA..	10	296	17 jours
CEREBRAUX	7308518 BUD..	19	695	4 semaines
	7301484 LYA..	9	240	1 mois
MATOMES	7301435 BLA..	7	135	7 jours
TRA	7301441 BER..	11	183	4 jours
CEREBRAUX				

- IV - ETUDE DE LA DISTRIBUTION DES TYPES D'HP CHEZ LES SUJETS PORTEURS
DE GLIOMES CEREBRAUX

Nous avons vu dans l'étude de la littérature que les résultats sur ce sujet étaient contradictoires chez les cancéreux selon les auteurs :

- selon LARKIN, FAVRE (16) et SESAKI (44) la fréquence du gène hp 2 serait plus grande chez les sujets cancéreux ;

- alors que pour HEVER (19) et MUELLER (39), il n'y a pas de différence de distribution des types d'Hp entre les sujets cancéreux et la population normale.

Le problème est de savoir s'il existe chez les malades porteurs de gliomes cérébraux une différence de distribution des phénotypes d'Hp par rapport à la distribution de la population normale.

- A - Pourcentage du type 2 - 1 dans la population " gliome " étudiée

L'Hp a été typée chez 21 malades porteurs de gliomes cérébraux. Les résultats sont groupés dans le Tableau ci-dessous :

Nombre de malades	Phénotypes		
	Hp 1 - 1	Hp 2 - 2	Hp 2 - 2
21	4	16	1

Un nombre important de malades a le phénotype 2 - 1.

Calcul du pourcentage dans cette série et de son écart type

$$n = 21$$

$$P_o = 0,76$$

$$Q_o = 0,24$$

validité du test npo et nqo supérieure à 5

l'écart type réduit est 0,093

Pour un risque à 5 %, la table de l'écart réduit donne 1,96.

Donc l'écart type est $0,093 \times 1,96 = 0,18$

Le pourcentage moyen du type Hp 2 - 1 dans l'échantillon observé est compris entre :

$$76 - 18 = 58 \%$$

et $76 + 18 = 94 \%$

- B - Comparaison avec le pourcentage du type Hp 2 - 1 dans la population normale

Le pourcentage du type Hp 2 - 1 est de 47 % à 48 % selon les auteurs dans la population française.

On peut comparer ce pourcentage avec celui de la population " gliome " observée par le calcul de l'écart réduit :

$$E = 2,54$$

D'après la table de l'écart réduit, la différence des deux pourcentages est significative au risque de presque 1 %.

- C - Conclusion

Il semble donc que le phénotype Hp 2 - 1 soit plus fréquent chez les sujets présentant une tumeur gliale cérébrale.

Cependant l'analyse statistique porte sur un nombre de cas trop faible pour pouvoir affirmer l'augmentation de la fréquence de ce phénotype chez de tels malades, et surtout pour affirmer la relation de cause à effet selon laquelle les sujets présentant le phénotype Hp 2 - 1 font plus volontiers des tumeurs cérébrales gliales que ceux possédant les autres phénotypes.

QUATRIEME PARTIE

=====

CONCLUSION

=====

Quoique cette étude porte sur un nombre limité de cas elle permet de constater que l'évolution du taux d'Hp sérique semble suivre l'évolution clinique des gliomes cérébraux. La concentration d'Hp circulante s'élève significativement à la période où se développent les signes cliniques. Elle est normale après excrèse chirurgicale de la tumeur ou après traitement médical, pendant les phases de rémission clinique. Enfin, elle est augmentée quand se déclarent les signes de récurrence tumorale.

Il semble que cette élévation du taux d'Hp sérique puisse précéder les manifestations cliniques.

Ces faits permettent de penser que le dosage de l'Hp sérique pourrait avoir une utilité dans la surveillance de l'évolution des gliomes et dans l'appréciation de l'efficacité de la thérapeutique.

Ce paramètre biologique n'est apparu spécifique ni de la nature gliale de la tumeur, ni des tumeurs cérébrales en général. Toutefois la constatation chez un malade de la persistance d'un taux élevé d'Hp pendant un temps suffisamment long, plusieurs semaines en principe, est un bon témoignage en faveur de l'existence d'un processus biologique anormal, de caractère chronique ou sub-aigu et de nature inflammatoire ou néoplasique. Cela indique qu'en pratique, les dosages de l'Hp sérique doivent être répétés chez un même malade.

Toutes ces constatations s'accordent avec celles données par l'étude de la littérature à propos des autres néoplasies. De même le fait qu'aucune relation ne nous soit apparue entre l'importance de l'élévation du taux d'Hp sérique et la taille des gliomes cérébraux peut être rapproché des résultats de plusieurs études indiquant qu'une

telle relation n'existe dans les états cancéreux qu'en cas d'extension métastatique de la tumeur.

Enfin la grande fréquence du phénotype Hp 2 - 1 que nous avons observé dans la population de malades étudiée avait été constatée dans le cas d'autres états cancéreux.

Des faits particuliers à notre étude peuvent être notés, à propos :

- . d'une certaine relation qui semble exister entre l'importance de l'élévation du taux d'Hp circulante et la malignité du gliome, de son caractère hypervasculaire en particulier.

- . des quelques cas d'aggravation clinique post-radiothérapique où le taux d'Hp circulante était normal alors que la valeur de la VS était très élevée.

Enfin, il faut noter au sujet de la cause de l'élévation de l'Hp sérique chez les sujets porteurs de gliomes cérébraux, qu'aucun fait n'exclut la possibilité d'une synthèse d'Hp par le gliome lui-même, la biogénèse tumorale de glycoprotéines ayant été montrée dans d'autres néoplasies.

Vu, le Directeur de l'U.E.R.
LYON - NORD

Pr. JP GARIN

Le Président de la Thèse

Pr. DEVIC M.

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le février 1976

Le Président de l'Université

Claude - Bernard

Pour le Président, le Premier

Vice - Président

Président du Comité de Coordina-
tion des Etudes Médicales

Pr. D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

=====

- 1 - ARNOUX A. FAVRE R. POIRIER R.
A propos de la détermination des types d'haptoglobine par électrophorèse en gel de popyacrylamide.
C.R. SOC. BIOL. (Paris) 1971 - 165 : 1103 - 1106

- 2 - AYMARD C. CHAMBON J.P. COLSON - GUASTALLA H.
Activité péroxydasique de quelques dérivés de l'hémoglobine et de leurs complexes avec l'haptoglobine
C.R. ACAD. SCI. (D) Paris 1973 - 276 : 1225 - 1228

- 3 - BABIN P. PHILIPPON G.
Les polyhosides et l'haptoglobine des cancéreux
BORD. MED. 1971 - 4 : 2631 - 2636

- 4 - BENELMOUFFOK A.C. POINTIS J. RONDEAU Y. ENGLER R. JAYLE M.F.
Haptoglobine, séromucoïde - Etude comparée du protéinogramme et du glucoprotéinogramme au cours d'une réaction inflammatoire.
NOUV. PRESSE MED. 1973 - 2 : 1057 - 1059

- 5 - BRAUN H.J.
Clinical signifiance of haptoglobin
BLUT 1972 - 24 : 73 - 77

- 6 - BRAUN H.J.
Characteristics and functions of haptoglobins
BLUT 1972 - 24 : 1 - 5

- 7 - BRAUN H.J.
Clinical signifiance of quantitative serum hemopexin assesment as compared with that of haptoglobin.
KLIN. WOCHENSCHR. 1971 - 49 : 451 - 458

- 8 - BURGER D.R. LILLEY D.P. REID M.
Alpha-globulin changes during the development of cellular immunity
CELL. IMMUNOL. 1973 - 8 : 147 - 154

- 9 - CHEFTEL R.I. MORETTI J.
Sur la structure des haptoglobines humaines
C.R. ACAD. SCI. (D) Paris 1966 - 262 : 1982 - 1984

- 10 - COCIRLA A. SUCIU I. LENGYEL P.
Etude des glycoprotéines sériques dans la silicose
POUMON - COEUR 1971 - 27 : 417 - 427

11 - COCKERELL G.L.

Changes in plasma protein-bound carbohydrates and glycoprotein - patterns during infection, inflammation and starvation.

PROC. SOC. EXP. BIOL. MED. 1973 - 142 : 1072 - 1076

12 - COEUR P. BOISSEL J.P. CREYSSEL R. REVOL L.

Gamma et alpha 2 - globulines sériques et pronostic de la leucémie lymphoïde chronique

NOUV. PRESSE MED. 1972 - 1 : 1493 - 1498

13 - ENGLER R. BESCOT-LIVERSAC J. MORETTI J.

Catabolisme du complexe haptoglobine - hémoglobine dans le système réticulo-endothélial

C.R. ACAD. SCI. (D) Paris 1966 - 263 : 1636 - 1639

14 - ENGLER R. DEGRELLE H. JANIAUD P. DOMINGO M. JAYLE M.F.

Mise en évidence d'un inhibiteur de la formation du complexe haptoglobine - hémoglobine chez le rat au début d'une réaction inflammatoire.

C.R. ACAD. SCI. (D) Paris 1969 - 269 : 972 - 974

15 - ENGLER R. RONDEAU Y. POINTIS J. JAYLE M.F.

Activités peroxydasiques des combinaisons hémoglobiniques des trois phénotypes de l'haptoglobine

CLIN. CHIM. ACTA. 1973 - 47 : 149 - 152

16 - FAVRE R. POIRIER R. KLEISBAUER J.P. ARNOUX A. LAVAL P.

Haptoglobine et carcinome bronchique primitif

POUMON - COEUR 1972 - 28 : 165 - 167

17 - GLASER M.

Inhibition of plaque formation, rosette formation and phagocytosis by alpha-globulin.

IMMUNOLOGY 1972 - 23 : 205 - 214

18 - HEVER O.

The effect of inactivation of sera on the peroxydase activity of haptoglobin - hemoglobin complex

EXPERIENTIA 1973 - 29 : 1023 - 1024

19 - HEVER O.

Evaluation of haptoglobin studies in neoplasms

ARCH. GESCHWULSTFORSCH. 1972 - 4 : 342 - 348

20 - JAYLE M.F. MORETTI J.

Données récentes sur la structure, la génétique et le métabolisme des haptoglobines

EXPOS. ANN. BIOCHIM. MED. 1965 - 26 : 131 - 152

21 - JAYLE M.F.

Intérêt clinique du dosage de l'haptoglobine et du séromucoïde plasmatiques

ANNEE THER. CLIN. OPHTAL. 1966 - 17 : 275 - 285

22 - JAYLE M.F. ENGLER R. DEGRELLE H.

Les sialoglycoprotéines plasmatiques dans le syndrome d'agression et la croissance tissulaires

EXPOS. ANNU. BIOCHIM. MED. 1970 - 30 : 148 - 172

23 - JAYLE M.F. ENNUYER A. CHEMAMA R. BATAINI P. DETROUX L.

Intérêt clinique du dosage de l'haptoglobine et du séromucoïde dans la maladie de Hodgkin

SEM. HOP. Paris 1968 - 44 : 1861 - 1867

24 - JAYLE M.F. CHOUBRAC P. DROSDOWSKY M.A. JACOT P.

Valeur sémiologique du taux de l'haptoglobine et du séromucoïde dans les affections coronariennes

PRESSE MED. 1968 - 76 : 1805 - 1808

25 - KAMPSCHMIDT R.F. et coll.

Effect of the leukocytic endogenous mediator on plasma fibrinogen and haptoglobin

PROC. SOC. EXP. BIOL. MED. 1974 - 146 : 904 - 907

26 - KAMRIN B.B.

Role of alpha - globulins in immunosuppression : reactive site occlusion hypothesis

TRANSPLANT. PROC. 1969 - 1 : 506 - 510

27 - KAWAMURA K. KAGIYANA S. OGAWA A. YANASE T.

Kinetics of peroxylase activity, absorption spectra and oxygen affinity of human hemoglobin-haptoglobin 1 - 1 complexes

BIOCHIM. BIOPHYS. ACTA. 1972 - 285 : 22 - 27

28 - LAMY J. FARGES M. VARGUES R. WEILL J.

Méthodes d'identification de diverses fractions protéiques du sérum humain obtenues par électrophorèse en gel de polyacrylamide : immunoglobulines, alpha 2 macroglobulines et haptoglobine.

C.R. SOC. BIOL. (Paris) 1969 - 162 : 2003 - 2009

29 - LAMY J. ARON E. MARTIN J.C. WEILL J.

Hyperhaptoglobulinémie des alcooliques chroniques

CLIN. CHIM. ACTA. 1973 - 46 : 257 - 260

30 - LOMBART C. NEBUT M. OLLIER M.P. JAYLE M.F. HARTMANN L.

Synthèse hépatique de l'haptoglobine. Etude expérimentale chez le rat

REV. FRANC. ETUD. CLIN. BIOL. 1968 - 13 : 258 - 266

31 - MARSH J.C.

Renal Carcinoma : fever, anemia and hyper haptoglobinemia
ANN. INT. MED. 1974 - 81(5) : 707 - 708

32 - MAUNG M. BAKER D.G. MURRAY R.K.

Studies on the nature of the seromucoid and haptoglobin responses
to experimental inflammation
CANAD. J. BIOCHEM. 1968 - 46 : 477 - 481

33 - MAZZEI C.M. LASALA F.G. LAMAS A.W.

Diagnostic value of the alpha 2 - globulin and tetracyclin fluorescence
test in malignant diseases of the respiratory system
PRENSA. MED. ARGENT. 1968 - 55 : 55 - 62

34 - MEUNIER J.

Les globulines " alpha " du sérum humain normal
J. REV. CORPS SANTE ARMEES 1967 - 8 : 185 - 218

35 - MORETTI J. CHEFTEL R.I. CLOAREC L.

Sur le polymorphisme des haptoglobines humaines
BULL. SOC. CHIM. BIOL. Paris 1966 - 48 : 983 - 986

36 - MORETTI J. DONATI R.

Interférence de l'hémopexine dans le dosage de l'haptoglobine
C.R. ACAD. SCI. (D) Paris 1972 - 274 : 3128 - 3130

37 - MORETTI J. JAYLE M.F.

Sur le rôle biologique de l'haptoglobine
C.R. ACAD. SCI. (D) Paris 1965 - 261 : 1435 - 1438

38 - MOULLEC J. REUGE Cl. LINHARD J.

Taux d'haptoglobine chez les donneurs de sang de Paris et de Dakar
TRANSFUSION (Paris) 1965 - 8 : 277 - 292

39 - MUELLER W.K. HANDSCHUMACHER R.

Serum haptoglobin in patients with ovarian malignancies
OBSTET. GYNECOL. 1971 - 38 : 427 - 435

40 - OHARA H. WATANABE K. WADA T.

Turn over rate of serum haptoglobin in malignant neoplastic diseases
CLIN. CHIM. ACTA. 1968 - 19 : 41 - 47

41 - PAUNESCO - PODEANU A. BOLOCAN TH. GRECOU O.

Plasmatic haptoglobin in chronic coronary disease and in myocardial
infarctus - Physiopathological significance
Diagnostic importance
MED. INTERNA 1973 - 25 : 17 - 24

- 42 - SANDOR G. SUREAU B.

Immunochimie quantitative appliquée à large échelle aux alpha et bêta globulines

BULL. ACAD. NAT. MED. Paris 1967 - 151 : 210 - 216

- 43 - SASAZUKI T.

Immunochemical and physicochemical properties of haptoglobin, antihemoglobin antibody, and their complexes with hemoglobin

IMMUNOCHEMISTRY 8 - 695 - 704 1971 - 8 : 695 - 704

- 44 - SESAKI T. et coll.

A relationship of genetic type in serum haptoglobin with leukemia, malignant lymphoma and cancer

ACTA. MED. OKAYAMA 1973 - 27 : 147

- 45 - SUGA S. et al.

Analysis of serum protein changes in patients with advanced gastric cancer with special references to alpha - globulin fractions

CANCER RES. 1972 - 32 : 426 - 429

- 46 - VICKERS M. Jr.

Serum haptoglobin : a pre-operative detector of metastatic renal carcinoma

J. UROL. 1974 - 112 : 310 - 312

- 47 - VIEILLARD A. LOMBART C. BOREL J.P. JAYLE M.F.

L'influence in vitro de l'haptoglobine et de ses complexes avec l'hémoglobine sur la biosynthèse du collagène

PATHOL. BIOL. 1974 - 22(8) : 741 - 742

- 48 - VUTIEN J. et coll.

Etude quantitative du système génétique " haptoglobine "

C.R. ACAD. SCI. (D) 1975 - 280 (20) : 2417 - 2419

